UNIVERSITÉ PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973 N° 33

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

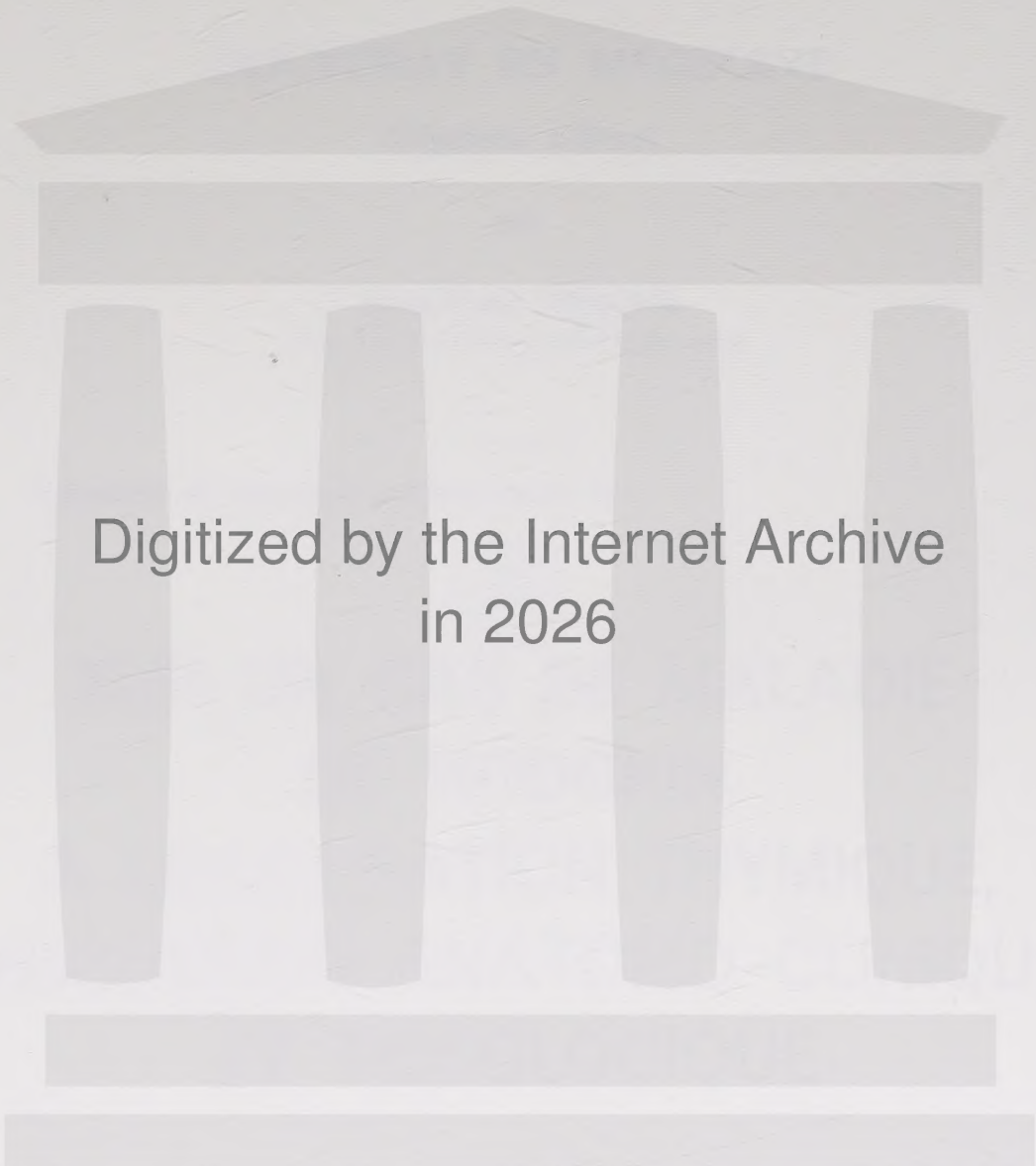
Anne-Marie LAULANIE
Née le 3 Juillet 1940 à CALAN (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le

SUR UN CAS DE MALADIE DE HODGKIN A LOCALISATION THYMIQUE, DISCUSSION ANATOMO-CLINIQUE ET NOSOLOGIQUE

Président de Thèse : Monsieur G. DUHAMEL (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542715_0025

UNIVERSITÉ PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Anne-Marie LAULANIE
Née le 3 Juillet 1940 à CALAN (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le

SUR UN CAS DE MALADIE DE HODGKIN A LOCALISATION THYMIQUE, DISCUSSION ANATOMO-CLINIQUE ET NOSOLOGIQUE

Président de Thèse : Monsieur G. DUHAMEL (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS 6e
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	CAROLI J.	Médecine
	CATINAT J.	Cardiologie
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHALUT J.	Radiologie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTAMIN Fr.	Neurologie
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	DRY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GIRARD F.	Physiologie
	GOSSET J.	Chirurgie
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
MM.	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	Le LORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie
	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique
	NICK J.	Neurologie
	ORCEL L.	Anatomie pathologique
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	POLONOVSKI J.	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie

Professeurs sans chaire

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie
Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
M.	DUHAMEL G.	Hématologie
MM.	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie
	PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie

MAITRES DE CONFERENCES

MM.	AKOUN G.	Médecine
Mme	ARON D.	Ophtalmo.
MM.	AMSTUTZ P.	Réanimation
	APOIL A.	Orth.Traum.
	ARDAILLOU R.	Physiologie
	ATTAL	Pédiatrie
	BAUX S.	Chirurgie
	BOURY G.	Chirurgie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.
	CLOAREC M.	Médecine
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtis.
	DELIGNE P.	Anesthésiologie
	DOYON D.	Radiologie
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique
	GAUTIER H.	Physiologie
	GRUNER M.	Chirurgie infantile
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie
	GUIRAUDON G.	Anatomie
	HERMAN D.	Médecine
	HUGUET Cl.	Chirurgie
MM.	HUGUIER M.	Chirurgie
	KRULIK M.	Med. Gle
	LASFARGUES G.	Pédiatrie
	LAUGIER A.	Radiologie
	LEVY V.G.	Médecine
	MALAFOSSE M.	Chirurgie
	MENSCH B.	Biophysique
	MERY J. Ph.	Néphrologie
Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
MM.	NAJMAN A.	Hématologie
	NICOLLE M.	Neurologie
	OPOLON J.	Médecine
	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	PISSARRO B.	Méd.Préventive
	RAMPINI Cl.	Biochimie
	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	ROLAND J.	Anat. Pathol.
	SALAT J.	Obstétrique
	SALMON Ch.	Hématologie
	SANTARELLI J.	Obstétrique
	WARGON H.	Méd. Expérim.
	WEINMANN S.	Biochimie
	WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie	MM.	DUNET	Endocrinologie
	BRUEZIERE	Chirurgie infantile		LOFFREDO	Obstétrique
				SALOMON	Rhumatologie
	CRISTOL	Cardiologie			

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	Des LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

A mes Parents,

qui m'ont aidée et encouragée tout au long de ces études, avec mon affectueuse reconnaissance

A toute ma famille,

bien affectueusement

Aux Médecins,

que j'ai eu le bonheur de connaître, avec toute ma gratitude pour leurs conseils et leur soutien amical.
Qu'ils soient assurés de ma profonde estime et de ma fidèle amitié.

A la mémoire du Docteur J. TESSIER

A tous mes Amis

A Monsieur le Professeur Gérard DUHAMEL

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, de nous en inspirer le sujet et d'en guider la réalisation

Avec mon respectueux hommage et toute ma gratitude

A Monsieur le Professeur Robert ANDRE
Chevalier de la Légion d'honneur

dont l'enseignement empreint de bon sens et d'affabilité a enrichi mon externat

Avec mon profond respect et ma reconnaissance

A Messieurs les membres du Jury

A Monsieur le Professeur Robert LAPLANE

Professeur de Clinique Médicale Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris

Qu'il trouve ici l'expression de ma
sincère reconnaissance

Avec mon profond respect

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur A. SOULIE †

Monsieur le Professeur P.L. CHIGOT

Monsieur le Professeur J. CAROLI

Monsieur le Professeur J. CATINAT

Monsieur le Professeur H. LESTRADET

Monsieur le Docteur H. BOISSIERE

SUR UN CAS DE MALADIE DE HODGKIN A LOCALISATION THYMIQUE, DISCUSSION ANATOMO-CLINIQUE ET NOSOLOGIQUE

-:-

S O M M A I R E

-:-

I - INTRODUCTION

II - L'OBSERVATION

III - TUMEURS DU THYMUS ET MALADIE DE HODGKIN :

Classification des tumeurs du thymus :

A) Les thymomes lympho-épithéliaux

B) Carcinomes et lympho-sarcomes thymiques

C) Le problème des thymomes granulomateux

I°) Rappel historique des publications

2°) Caractéristiques des thymomes granulomateux :

- fréquence
- aspects cliniques
- aspects biologiques
- aspects radiologiques
- aspects anatomo-pathologiques
- évolution - pronostic - traitement

3) Discussion nosologique

IV - LES RELATIONS ENTRE LA MALADIE DE HODGKIN ET LE THYMUS

V - CONCLUSIONS

VI - BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

-:-

La maladie de Hodgkin est connue depuis plus d'un siècle comme maladie maligne.

Ainsi en 1865, Sir Samuel WILKS donna le nom de "maladie de Hodgkin" au syndrome décrit pour la première fois par Thomas HODGKIN en 1832. Les caractères histologiques de cette maladie ont été précisés dans la dernière partie du siècle dernier quand GREENFIELD (1878) nota la présence de tissu fibreux et de cellules géantes, GOLDMAN (1892) les éosinophiles, et STERNBERG (1898) les zones de nécrose avec une description détaillée des cellules géantes. En 1902, les caractères cliniques, autopsiques et histologiques étaient incorporés dans l'article classique de Dorothy REED.

Les problèmes concernant les critères nosologiques, la nature profonde de cette maladie ont longtemps prêté à discussion. C'est une maladie tumorale à détermination maligne lymphoréticulaire, avec une tendance dominante et un tropisme net vers l'appareil ganglionnaire lymphatique, d'où sa désignation de "lymphoréticulose maligne".

Elle peut créer ainsi autant de formes cliniques trompeuses que l'histologie cherchera à caractériser. Parmi ces formes cliniques, les formes médiastinales ont toujours posé un

problème difficile :

- Problème clinique : diagnostic d'une compression devant un syndrome de la veine cave supérieure, une paralysie récurrentielle ou phrénique, ou des signes mineurs avec toux, dyspnée, douleurs thoraciques.

- Problème anatomique, du fait de la multiplicité des tumeurs médiastinales, telles des tumeurs embryonnaires, bronchiques, ganglionnaires, thymiques. On insiste beaucoup, ces dernières années, sur les localisations médiastinales isolées de la maladie de Hodgkin, et les problèmes qu'elles posent ne peuvent être définitivement résolus que par l'intervention chirurgicale exploratrice, lorsqu'elle est possible, avec examen histologique de la masse tumorale prélevée et au minimum la biopsie.

Nous allons décrire une forme particulière de la maladie de Hodgkin, à topographie médiastinale antéro-supérieure, localisée à la glande thymique. Cette observation concerne un jeune garçon de 15 ans, hospitalisé à l'hôpital St. ANTOINE, dans le service du Professeur ANDRE.

A propos de cette observation, nous examinerons les problèmes nosologiques, histologiques posés par les thymomes d'aspect granulomateux, et les problèmes de la relation de la maladie de Hodgkin avec le thymus.

-:-

L ' O B S E R V A T I O N

-:-

Monsieur CE ..., Jean-Claude, âgé de 15 ans entre, le 4.1.72, dans le service du Professeur ANDRE, à l'hôpital St. ANTOINE pour :

l'apparition d'une volumineuse tuméfaction cervicale sus-claviculaire gauche.

adressé par le Centre hospitalier de BLOIS (Pr COURSAGET)

- Aucun antécédent personnel, familial, particulier à signaler.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Apparition spontanée, sans traumatisme, fin décembre 1971 d'une tuméfaction cervicale sus-claviculaire gauche, au niveau de la région sterno-cléido-mastoïdienne.

Cette tuméfaction est apparue de façon isolée, en dehors d'une légère asthénie depuis une semaine.

L'état général est bien conservé :

- pas de fièvre
- pas d'amaigrissement
- pas d'anorexie
- pas de prurit
- pas de douleurs osseuses,
- ni de signes hémorragiques

Cette tuméfaction s'accompagne de modification de la voix.

SIGNES PHYSIQUES

Cette masse sus-claviculaire gauche est :

- ovalaire
- mesurant 7 cm de long sur 3 à 4 cm de large
- ferme, mais non dure
- de consistance irrégulière, granuleuse
- indolore
- la peau en regard ne présente pas de caractère inflammatoire

- Par contre, la peau est infiltrée dans la région scapulaire avec lacis veineux, et augmentation de volume du bras gauche.
- Il existe quelques adénopathies de petite taille autour de cette masse.
- Localement, la trachée est déviée vers la droite par cette masse.
- La palpation des autres aires ganglionnaires retrouve quelques ganglions axillaires et sus-claviculaires droits de volume modéré.
- La palpation de l'abdomen ne retrouve :
  - ni hépatomégalie
  - ni splénomégalie
- Le reste de l'examen cardio-vasculaire, pulmonaire est normal, notamment sans symptomatologie évoquant une compression.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1°- Les examens biologiques :

ne montrent aucun signe d'évolutivité.

- la V.S. est à 25/62/81
- la fibrine est à 2,95 g/l
- l'électrophorèse montre un taux d'albumine à 34 g/l ; les α-2 globulines à 4 g/l
- Il n'existe pas d'anergie tuberculinique, la cutiréaction est positive.

. La NFS donne les résultats suivants :

G.R. : 4 950 000/mm3

G.B. : 7 100/mm3

Hémoglobine : 11,8 g

Valeur globulaire : 0,76

Hématocrite : 37,5 %

V.G.M. : 75 μ^3

T.G.M.H. : 23 µµg

C.M.H. : 31 %

Réticulocytes : 1,3 %
soit : 64 350/mm3

Thrombocytes : 270 000/mm3

Polynucléaires neutrophiles : 46 %

Polynucléaires éosinophiles : 18 %

Polynucléaires basophiles : 1 %

Monocytes : 10 %

Lymphocytes : 24 %

Il existe donc une discrète anémie hypochrome et une éosinophilie importante à 18 %.

2°- La radiographie thoracique du 10.1.72 montre : un élargissement du médiastin antérieur et supérieur, depuis le niveau des hiles jusqu'à la région cervicale, avec un débord vers le sommet gauche et une déviation trachéale.

Les tomographies du médiastin montrent qu'il s'agit d'une opacité homogène du médiastin gauche, antéro-supérieure et étendue d'arrière en avant.

3°- L'examen O.R.L. montre que le larynx est normal, qu'il n'existe pas de paralysie récurrentielle.

4°- Plusieurs ponctions de la tuméfaction cervicale gauche n'ont ramené que quelques gouttes de liquide d'oedème avec absence d'éléments.

EN CONCLUSION

Ce premier bilan ne permet aucune orientation étiologique. Il devient indispensable d'avoir un examen histologique de cette masse et on envisage alors d'en faire la biopsie.

Le jeune malade est alors transféré en chirurgie dans le service du Professeur GOSSET.

L'intervention exploratrice est alors pratiquée par le Docteur POILLEUX le 1.2. 1972 pour biopsie de la tumeur dans sa région cervicale.

Compte-rendu opératoire :

- Incision horizontale sus-claviculaire prolongée en avant du S.C.M. Il faudra couper le S.C.M. pour isoler cette tumeur. Elle colle particulièrement en arrière, en dedans, elle englobe la carotide, la jugulaire interne est envahie.

- Ligature de la jugulaire interne à la base du crâne.

- Décollement de la tumeur de haut en bas et d'arrière en avant, en pelant la carotide. Vers le bas, on arrive à émarger un fragment de tumeur rétro-claviculaire. Il existe un prolongement inférieur rétro-sternal que l'on coupe.

- Après ablation de la tumeur, un évidement cervical est réalisé.

- Vérification de l'hémostase.

- Fermeture sur un redon.

Après l'intervention chirurgicale exploratrice et les données histologiques et cytologiques, cette masse se révèle être :

- Sur le plan macroscopique

  . bien limitée, encapsulée
  . régulière, lisse
  . clivable sauf sur son versant interne.

- Le compte-rendu histologique du Professeur G. DUHAMEL montre qu'il s'agit :

"d'un tissu d'origine lymphoïde, remanié par une sclérose très importante. A l'un des pôles, le tissu lymphoïde est encore prédominant quoique dissocié par une fibrose fine. A l'au-

tre, le tissu fibreux est presque pur avec de rares ilots lymphoïdes résiduels.

Parmi les lymphocytes, on rencontre des cellules réticulaires malignes et nucléolées offrant toutes les formes de transition jusqu'aux cellules de Sternberg les plus évidentes. Il y a, en outre, de nombreux éosinophiles disséminés. Le ganglion voisinant la tumeur présente les mêmes lésions avec une sclérose moins marquée.

Conclusion : maladie de Hodgkin dans sa forme scléro-nodulaire.

- Compte-rendu cytologique des empreintes de ganglion :

Chaque apposition est constituée par une zone de cellules lymphoïdes et une zone plus dense comprenant des cellules lymphoïdes, quelques plasmocytes, des polynucléaires éosinophiles et quelques grandes cellules isolées, à grand noyau lobé contenant un gros nucléole bleu dans chaque lobe.

Cet aspect bigarré pourrait être celui de ganglion de maladie de Hodgkin, mais les grandes cellules rappellent plutôt des cellules déjà rencontrées dans un ganglion de métastase d'un thymome malin.

Les empreintes de tumeur ne montraient que 3 ou 4 petits îlots de cellules à cytoplasme fusiforme.

Ainsi, cette première exploration conduit au diagnostic de maladie de Hodgkin, mais n'exclut pas une participation thymique. On hésite à engager une irradiation sur la masse

médiastinale supérieure restée en place et on décide finalement d'intervenir d'abord chirurgicalement sur la tumeur du médiastin.

Sur le plan pratique :

On décide de compléter les investigations dans le sens de la maladie de Hodgkin avant d'intervenir sur la masse médiastinale.

Entre temps, différents examens complémentaires viennent confirmer le caractère strictement limité au médiastin de cette tumeur :

- La lymphographie pratiquée le 11.2.1972 ne montre pas d'anomalies dans le territoire sous-diaphragmatique.

- L'immuno-électrophorèse montre :
  - une augmentation assez importante du type global de l'IgG.
  - une forte diminution de l'albumine
  - une augmentation de l'haptoglobine, de la transferrine et des C'3.

- Le test de transformation lymphoblastique en présence de PHA montre au 3e jour :

- 62 % de cellules transformées
- 8 % de cellules intermédiaires
- 30 % de cellules non transformées

au 6e jour : pourcentage identique de la transformation.

Témoin normal : 90 % de transformation.

Sur le plan clinique, il faut noter :

L'apparition d'un syndrome de Claude BERNARD-HORNER et d'une paralysie récurrentielle gauche. L'examen somatique est resté par ailleurs inchangé.

L'ANGIOGRAPHIE

par ponction des 2 veines brachiales droite et gauche, confirme l'indication opératoire en montrant :
un laminage complet de la sous-clavière et du tronc brachio-céphalique gauches, ainsi que du tronc veineux brachio-céphalique droit, avec une importante circulation de suppléance thoracique supérieure et rachidienne.

Malgré cette compression veineuse, assez bonne opacification dans des délais normaux des différents temps pulmonaires et cardiaques, puis de la crosse aortique.

L'angiographie permet d'objectiver le siège bilatéral des adénopathies médiastinales qui sont en prédominance latéro-trachéale gauche.

L'intervention chirurgicale est alors décidée, et de plus, compte tenu du fait qu'il s'agit d'une lésion très fibreuse, donc vraisemblablement résistante à la cobaltothérapie et peu sensible à la chimiothérapie.

Le jeune malade passe en chirurgie dans le service du Professeur GOSSET (hôpital St. ANTOINE) le 3.3.1972.

L'intervention est pratiquée le 6.3.72 par le Docteur POILLEUX.

Compte-rendu opératoire :

- Incision d'Aberden

- Sternotomie médiane : il existe effectivement une tumeur antérieure qui paraît développée aux dépens du thymus. Cette tumeur envoie un prolongement droit qui descend vers le hile du poumon sans cependant franchir la plèvre qui n'est pas refoulée. La libération en sera facile sans effraction pleurale. Le prolongement est moins important vers le bas, plus important, par contre, en haut, au contact de l'origine de la sous-clavière.

- La libération sera commencée à partir de la face antérieure de l'aorte ascendante, dans le péricarde séreux. Le clivage à ce niveau est facile et permet d'enlever la tumeur de bas en haut, par ce plan postérieur, on poursuit la libération jusqu'à la base du cou en libérant successivement la veine cave supérieure et le tronc veineux brachio-céphalique gauche que l'on isole sur un lac. Il n'y a pas de prolongement vers le tronc veineux droit.

- En repoussant la tumeur de bas en haut et de droite à gauche, on s'aperçoit qu'elle refoule le tronc veineux brachio-céphalique gauche, ce qui vient confirmer l'aspect angiographique.

- Libération progressive de la face antérieure du tronc veineux brachio-céphalique gauche jusqu'à la sous-clavière gauche, dont on libère la face antérieure, ce qui permet d'enlever en monobloc la masse qui ne tient plus que par son prolongement cervical, lequel sera facilement enlevé après ligature de la veine thyroïdienne inférieure.

- Après son exérèse, on constate qu'il persiste une tuméfaction de la taille d'une noix à gauche de la sous-clavière gauche, et on en réalise l'exérèse.

- Vérification de l'hémostase

- Il n'y a pas eu d'effraction péricardique et il ne semble pas y avoir d'effraction pleurale, cependant l'insufflation manuelle par les anesthésistes pour expandre complètement les poumons fait apparaître une ou deux bulles d'air. Celles-ci sont sans doute en rapport avec une petite effraction pulmonaire passée inaperçue lors de l'exérèse secondaire du prolongement situé à gauche de la sous-clavière.

- Fermeture de la sternotomie au crin 4O sur un drain rétro-sternal, vertical, sortant par contre-incision au-dessous de la xyphoïde.

- Du fait de la petite effraction pulmonaire, on préfère mettre un drain sous-clavière gauche, drainant la plèvre gauche.

- Fermeture musculaire en un plan au nylon, nylon sur la peau, Redon sous-cutané supérieur.

- La radio de contrôle post-opératoire montre que le poumon gauche est à la paroi.

Compte-rendu histologique de la masse médiastinale (thymus): Professeur G. DUHAMEL

"Les différents fragments examinés montrent :

a) du thymus normal avec sa lobulation caractéristique, ses lymphocytes serrés à la périphérie, et les corpuscules de Hassal centraux entourés de grandes cellules de type réticulaire.

Les corpuscules de Hassal sont particulièrement volumineux et formés de gros amas nécrotiques.

b) Des lobules thymiques dégénérés avec une vascularisation très marquée, des restes de corpuscules de Hassal et autour d'eux, des cellules réticulaires à volumineux nucléole.

c) Du tissu franchement hodgkinien développé dans des lobules thymiques encore cernés de leurs cloisons. Dans ces lobules, la structure est altérée par une fibrose fine. On y trouve des cellules réticulaires à tous les degrés de transformation jusqu'à la cellule de Sternberg la plus anarchique, ainsi que ces plages d'éosinophiles et de plasmocytes.

Conclusion : Maladie de Hodgkin à localisation thymique

Le point de départ centro-lobulaire des lésions est à noter.

Compte-rendu cytologique des impressions de la masse médiastinale :

Très nombreuses cellules lymphoïdes (lymphocytes, prolymphocytes et lymphoblastes), parmi lesquelles se mêlent des polynucléaires neutrophiles et surtout éosinophiles, des plasmocytes et des cellules réticulaires de taille et de forme très différentes. Quelques-unes de ces cellules sont relativement petites (15 à 18 µ), à noyau arrondi dans un cytoplasme basophile et clair, les autres plus fréquentes, grandes (24 à 32 µ), ont un noyau bourgeonnant lobé, nucléolé (chaque lobe contient un gros nucléole bleuté) et un cytoplasme étendu,

chargé de nombreuses vacuoles. Ces dernières cellules ont l'aspect de cellules de Sternberg.

- Les suites opératoires :

ont été simples.

On note toujours la persistance d'un syndrome de Claude BERNARD-HORNER avec myosis de l'oeil et ptosis de la paupière gauche, et aussi la persistance de la voie bitonale.

- Une angiographie veineuse de contrôle est pratiquée le 21.3.1972. Elle montre :

une bonne liberté des troncs veineux au niveau du thorax, en particulier le tronc innominé et le tronc brachio-céphalique.

Il existe cependant une diminution du calibre du tronc brachio-céphalique, un reflux cervical gauche et une légère stase dans les veines sous-clavières.

- Le jeune malade quitte le service le 26.4.1972 en bon état général, pour l'hôpital de Blois en vue d'une cobaltothérapie complémentaire.

Etalement des séances du 10 mai au 29 juin 1972.

Rythme de 5 jours par semaine.

Irradiation médiastinale, axillaire, cervicale, occipitale :

- irradiation cervicale totale ..... : 4060 rT
- irradiation axillaire droite et gauche ..... : 4025 rT
- irradiation médiastinale ..... : 4045 rT
- irradiation occipitale ..... : 1000 rT

- Depuis, ce jeune garçon de 15 ans est suivi régulièrement à la consultation du Professeur ANDRE. Il a été entrepris un traitement d'entretien par le VELBE, à raison de 10 mg IV par mois depuis juillet 72.

- L'état général est bon.

- Les examens hématologiques sont satisfaisants.

- Les radiographies thoraciques sont normales.

- Il persiste une aphonie.

RESUME DE L'OBSERVATION

- Jeune garçon de 15 ans, adressé dans le service du Professeur ANDRE, à l'hôpital St.ANTOINE, le 14.1.72, par le Centre Hospitalier de BLOIS pour :

. Tuméfaction sus-claviculaire gauche avec troubles de la voix, d'apparition récente.

- L'examen somatique était par ailleurs normal.

- La N.F.S. montrait une discrète anémie hypochrome et surtout une éosinophilie à 18 %.

- Par ailleurs, les tests inflammatoires ne montraient aucun signe d'évolutivité.

- La radiographie thoracique montrait :
un élargissement du médiastin antéro-supérieur, avec débord vers le sommet gauche et une déviation trachéale droite.

- Les ponctions de cette tuméfaction ont toutes été blanches.

- Afin de préciser le diagnostic, une exérèse de la tumeur avec curage ganglionnaire est décidée le 1.2.1972. Elle est pratiquée dans le service du Professeur GOSSET à l'hôpital St.ANTOINE par le Docteur POILLEUX, qui a pratiqué un évidement cervical gauche pour cette tumeur qui se prolongeait dans le médiastin.

- L'examen histologique a conclu à une tumeur hodgkinienne très fibreuse, à forme scléro-nodulaire.

- La lymphographie était normale.

- L'angiographie par voie veineuse a confirmé le diagnostic de tumeur du médiastin avec refoulement sans envahissement des troncs veineux.

- Durant l'hospitalisation est apparu un syndrome de Claude BERNARD-HORNER avec paralysie récurrentielle gauche.

- 3 semaines après cette première intervention, le Docteur POILLEUX pratique l'exérèse de cette tumeur hodgkinienne du médiastin antérieur.

- L'examen histologique de cette tumeur a conclu à une maladie de Hodgkin à localisation thymique.

- Les suites opératoires furent simples.

- Une cobaltothérapie complémentaire fut instituée 2 mois après l'intervention avec irradiation médiastinale, cervicale, axillaire.

- Le jeune malade reçoit actuellement un traitement d'entretien comprenant 10 mg de VELBE I.V. par mois.

- Il est suivi régulièrement à la consultation du Professeur ANDRE et 1 an après son admission dans le service :
- Son état général est satisfaisant
- Les radiographies thoraciques et les examens hématologiques sont normaux
- Il persiste un syndrome de Claude BERNARD-HORNER et une aphonie
- L'examen clinique est par ailleurs normal.

-:-

TUMEURS DU THYMUS ET MALADIE DE HODGKIN

-:-

Classification des tumeurs du thymus

Le grand polymorphisme au sein d'une même tumeur explique que les classifications histologiques aient fait l'objet de nombreuses discussions et restent encore assez confuses. La complexité structurale de ces tumeurs tient à la nature double de la glande thymique, à la fois composée de lymphocytes et de cellules épithéliales.

Bien des classifications ont été proposées : OBERLING, CASTLEMAN, IVERSON, SORS, GABE, LATTES. Les nombreuses classifications des tumeurs du thymus s'appuient en effet sur l'histologie normale, les aspects régressifs, les associations cliniques et enfin l'histogénèse du thymus. LOEWENHAUTP et OBERLING s'appuient sur le développement embryologique de la glande et s'attachent à doubler chaque étape normale d'un processus tumoral pathologique aussi défini que possible. A l'opposé, IVERSON essaie de grouper les faits morphologiques en fonction des corrélations anatomo-cliniques.

Nous prendrons la classification la plus simple adoptée par RENAULT et de nombreux auteurs.

Il faut classer tout à fait à part les tumeurs dystrophiques du thymus : lipothymomes et kystes qui sont rares, hy-

pertrophies simples assez fréquentes chez le jeune enfant.

Le terme de thymome est réservé aux tumeurs cellulaires proliférantes, bénignes ou malignes, issues de la glande thymique, qui sont pour l'essentiel des tumeurs solides. Dans l'ensemble des formations tumorales du médiastin, les tumeurs thymiques occupent une place relativement importante. Sur 350 tumeurs du médiastin observées de 1948 à 1963, BARIETY et COURY comptent 46 tumeurs thymiques, soit 13 %. La statistique de RENAULT en trouve 68 sur 455 soit une fréquence très comparable de 15 %.

A) LES THYMOMES LYMPHO-EPITHELIAUX

groupe le plus nombreux et le plus typique. Ces tumeurs reproduisent l'architecture normale du thymus. Elles constituent 50 à 60 % des thymomes. En règle, elles sont bien encapsulées. D'après la prédominance du type cellulaire, on peut décrire, à côté de cette forme typique de thymome lympho-épithélial, des thymomes à prédominance épithéliale et des thymomes à prédominance lymphocytaire. Dans certains cas les cellules épithéliales, peuvent revêtir des aspects morphologiques divers : aspect fusiforme, aspect pseudo-séminomateux, atypies gigantocellulaires. Les thymomes lympho-épithéliaux sont les seules tumeurs du thymus qui s'accompagnent de myasthénie, d'érythroblastopénie.

B) CARCINOMES ET LYMPHO-SARCOMES THYMIQUES

- Les carcinomes sont les tumeurs les plus malignes. La structure histologique est celle d'une tumeur épithéliale pure sans aucune adjonction de lymphocytes. Le taux des mitoses est

élevé. Ces structures se trouvent parfois précisées par l'existence de corpuscules de Hassal, qui peuvent être nombreux, plus ou moins matures.

Ce sont ces tumeurs qui sont appelées "épithélioma réticulaire" du thymus par OBERLING, "tumeurs de l'épithélium primitif" par LOEWENHAUPT, "Carcinomes indifférenciés thymiques" par SELLORS, THOMSON et THACKERAY.

LOEWENHAUPT en décrit bien l'aspect macroscopique envahissant, le typé cellulaire, l'absence de lymphocytes et l'aspect ressemblant à celui d'un thymus foetal.

- Les lympho-sarcomes

Ce sont des sarcomes lymphoïdes, d'évolution rapide, très vite envahissants, et qui peuvent parfois donner lieu au développement secondaire d'une leucémie.

C) LE PROBLEME DES THYMOMES GRANULOMATEUX

Ces tumeurs sont fréquentes et représentent environ 15 % des lésions thymiques (15/67 : THOMSON et THACKERAY (1958) ; 11/103 : GALY (1968) ; 17/88 : SELLORS (1967) ; 18/100 : MATHEY et RENAULT (1968) ; 33/199 : GALY et RENAULT (1969).

Il a régné une très grande confusion dans l'interprétation de la structure "granulomateuse", à "cellules géantes", "Hassaliennes" ou "pseudo-Hodgkiniennes" de certaines tumeurs thymiques. Ce problème des aspects granulomateux rencontré à l'examen d'une tumeur de siège thymique, a été le sujet de très nombreuses controverses depuis LOEWENHAUPT.

I°) RAPPEL HISTORIQUE DES PUBLICATIONS

- L'histoire de cette variété de thymome a commencé en 1919 avec la publication d'EWING qui décrivait l'aspect pseudo-hodgkinien d'une tumeur du thymus, chez un homme de 34 ans, porteur d'adénopathies cervicales malignes. "De nombreux cas de Hodgkin médiastinaux seraient, en fait, des tumeurs thymiques", écrivait-il.

- En 1932, SYMMERS relève 5 cas de maladie de Hodgkin, parmi 25 observations de néoformations thymiques sur 17 000 autopsies (0,14 %); mais n'envisage aucune discussion diagnostique, considérant que le thymus est un élément constituant du système lymphoïde.

- C'est cependant LOEWENHAUPT qui, la première, dans une nouvelle classification histologique des tumeurs thymiques, publiée en 1948, a réservé une place (groupe III) à un "carcinome de type granulomateux" ; les analogies avec la maladie de Hodgkin sont dues à la présence simultanée de cellules épithéliales ressemblant aux cellules réticulaires des ganglions, de corpuscules de Hassal, jeunes, multinuclées évoquant les cellules de Sternberg et de lymphocytes.

- En 1950, EISENBERG et SAHYOUN rapportent 7 observations de tumeurs analogues qu'ils qualifient de "tumeurs mixtes du thymus". Certains de leurs malades avaient été considérés comme atteints de la maladie de Hodgkin et traités comme tels. Les auteurs établissent la différence en se basant sur des critères anatomiques, cytologiques, évolutifs et thérapeutiques.

- En 1951, LOEWENHAUPT et BROWN consacrent à ce nouveau chapitre de la pathologie thymique une étude exhaustive, fondée sur l'analyse minutieuse de 9 observations. Sur ce matériel, fut fondé une solide étude d'ensemble tendant à isoler ce type histologique particulier.

Ce travail reste fondamental par la précision avec laquelle les éléments du diagnostic ont été résumés : survenue chez des adultes jeunes, absence de myasthénie, fréquence de l'envahissement du sternum et des téguments cervicaux, précocité des métastases ganglionnaires, et sur le plan histologique, l'aspect a prêté à confusion avec la maladie de Hodgkin, mais ils décrivent des caractères distincts, indiquant la nature épithéliale de la tumeur. La durée de vie suivant la découverte de la tumeur varie dans ces séries de 1 à plus de 5 ans.

- Ces conceptions sont confirmées en tous points, en 1953 par OBERLING qui rapporte 2 observations nouvelles et emploie le terme d'"épithélioma pseudo-granulomateux" dans sa classification personnelle des tumeurs thymiques. Il considère qu'il s'agit d'une véritable entité.

- EFFLER et Mac CORMACK en 1956 publient 3 autres cas de "thymomes granulomateux" parmi 26 néoplasmes thymiques, tandis qu'IVERSON, la même année, décrit l'aspect pseudo-hodgkinien de certaines tumeurs séminales du médiastin, cette ressemblance paraissant liée à un infiltrat lymphocytique associé à une réaction réticulo-épithéliale, prenant naissance dans le stroma de la tumeur.

- En 1957, au 59e Congrès de chirurgie tenu à Paris, le rapport de RUDLER, confirme l'entité anatomo-clinique de tumeur thymique pseudo-granulomateuse, sans apporter de faits nouveaux.

SANTY et GALY en signalent 1 cas, d'ailleurs inextirpable, sur 34 tumeurs du thymus, NEGRE rapporte une observation la tumeur considérée comme maligne n'avait pas récidivé 1 an après l'exérèse. SELLORS relève 6 fois une structure granulomateuse sur 32 tumeurs opérées.

- La même année, THOMSON et THACKERAY mentionnent 15 fois une structure pseudo-hodgkinienne, dans un important travail d'ensemble consacré à une étude histopathologique de 67 thymomes, observés en 20 ans au Bland-Sutton Institute.

- En 1958, les travaux de SORS, GABE, ROUJEAU, élaborés en grande partie dans le laboratoire du Professeur DELARUE, aboutissent à une classification des tumeurs thymiques d'après 21 observations personnelles dont 2 concernent des thymomes à structure lymphogranulomateuse et emploient, pour la première fois, le terme de "tumeurs hassaliennes", expression offrant l'avantage d'évoquer l'histogénèse des formations multinuclées qui peuvent être prises pour des cellules de Sternberg. Ils les classent dans les "tumeurs à potentialité épithéliale", se rapprochant en cela des conceptions de LOEWENHAUPT et OBERLING.

- En 1961, BERNATZ, HARRISON et CLAGETT, après avoir rappelé 10 classifications différentes des tumeurs du thymus, dont 6 réservaient une place aux formes pseudo-granulomateuses,

en proposent une 11ème dans laquelle ces aspects sont décrits sous le terme mixte de réticulo-épithélial et lymphocytique.

- En 1962, le travail de LATTES, portant sur l'analyse de 107 cas de tumeurs thymiques, mettait un accent spécial sur la classification histologique et sur les corrélations cliniques et faisait état de 7 cas de thymomes granulomateux. Il s'agissait de femmes jeunes d'âge moyen de 30 ans. Les tumeurs étaient invasives 5 fois sur 7. Il s'agissait de masses rétro-sternales sans adénopathies associées. 5 malades furent suivis plus de 5 ans, 3 étaient vivants après ce délai d'observation, dont 2 avaient une tumeur invasive.

3 des 7 malades ont vu apparaître une extension ganglionnaire sus-claviculaire et une masse rétro-péritonéale, ou une lésion osseuse.

Histologiquement, ces tumeurs montraient des caractères évoquant le diagnostic de maladie de Hodgkin. A l'avis de cet auteur, elles sont à différencier de la maladie de Hodgkin.

- De nombreux autres travaux se sont succédés :

- THESE DE CONTAMIN LYON 1962, sur les "formes à début purement médiastinal de la maladie de Hodgkin". Il pose le problème des localisations médiastinales isolées de la maladie de Hodgkin et du diagnostic entre maladie de Hodgkin et tumeur thymique, et l'autonomie des formes granulomateuses lui semble réelle.

D'autres publications reflètent cette opinion :

- 1963 : GADRAT-DELAUDE
- 1964 : ROUJEAU-TOTY et BEAUCHANT
- 1967 : WITZ-DELAGE
- 1968 : RENAULT : Classification et nosologie des tumeurs du thymus
- 1969 : RENAULT et GALY : Formes anatomiques des tumeurs du thymus chez l'adulte.

Dans ces deux dernières publications, ces auteurs distinguent 2 ordres de faits différents :

- d'une part des thymomes authentiques, d'allure pseudo-hodgkinienne, où l'on rencontre des cellules épithéliales de grande taille avec un noyau encoché ou polylobé, qui imitent plus ou moins la cellule de Sternberg ; mais il n'y a pas de véritable granulome. Rien dans leur évolution ni leur pronostic ne les différencie sensiblement des thymomes lympho-épithéliaux. Il ne s'agit que d'une variante locale. C'est du reste l'opinion exprimée par CASTELMAN en 1955.

- d'autre part des thymomes hodgkiniens qui sont d'authentiques maladies de Hodgkin à début intra-thymique. La structure tumorale reproduit assez fidèlement celle de la maladie de Hodgkin avec un granulome polymorphe bien identifiable, parfois déjà largement fibreux.

- Certaines observations de la thèse de MARY Paris 1968, sur les "tumeurs hodgkiniennes rétro-sternales" illustrent bien cette conception.

- Plus récemment :

- KATZ et LATTES 1969 : analysent 24 lésions thymiques ressemblant histologiquement à la maladie de Hodgkin, mais montrant une participation épithéliale associée, et suggèrent que le "thymome granulomateux" est une manifestation de maladie de Hodgkin envahissant primitivement le thymus et provoquant en lui une réponse unique épithéliale.

- FLECHNER 1969 :

analyse 3 cas de thymomes granulomateux et pense qu'ils devraient être diagnostiqués comme maladie de Hodgkin.

Nous allons, à la lumière des différentes publications des auteurs partisans de l'autonomie des thymomes granulomateux, en regrouper les caractéristiques essentielles.

2°) CARACTERISTIQUES DES THYMOMES GRANULOMATEUX

a) Fréquence

La diversité des chiffres proposés par différents auteurs rend délicate leur interprétation. L'enquête bibliographique montre la relative fréquence de cette forme histologique observée 89 fois (19,1 %) sur 464 cas de tumeurs thymiques décrits dans littérature internationale de 1956 à 1964.

Le tableau suivant montre leur fréquence par rapport à l'ensemble des tumeurs thymiques :

AUTEURS	TUMEURS THYMIQUES	TUMEURS A STRUCTURE LYMPHO-GRANULOMATEUSE	%
EFFLER et Mc CORMACK (1956)	26	3	12
THOMSON et THACKERAY (1957)	67	15	22,3
SELLORS (1957)	32	6	18,7
SANTY (1960)	34	1	2,9
BERNATZ (1961)	138	41	30
LATTES (1962)	106	10	9,4
HOUEL et coll.(1962)	6	2	33
MATHEY et coll.(1962)	44	6	13,6
TACQUET et coll.(1965)	11	5	45,4

b) Aspects cliniques

- Ces tumeurs atteignent le plus souvent des adultes jeunes et adolescents, sans prédominance marquée de sexe. L'ensemble des cas publiés par EISENBERG et SAHYOUN, LOEWENHAUPT et BROWN, SYMMERS, THOMSON et THACKERAY, donne pour un total de 36 cas, 19 hommes et 17 femmes. Les âges extrêmes vont de 6 ans à 56 ans. Pour GALY et RENAULT, ces thymomes affectent des sujets en moyenne bien plus jeunes qu'il n'en est pour les thymomes lympho-épithéliaux (moyenne d'âge 21 ans sur 33 cas, contre 45 ans pour 144 lympho-épithéliomes). Notre cas survenant chez un malade de 15 ans, confirme cette prédilection pour les jeunes sujets. Les signes d'appel sont le plus souvent discrets, c'est surtout un examen radiologique systématique qui en amène

la découverte. Dans d'autres cas, on peut noter une dyspnée ou une sensation de gêne thoracique supérieure, une toux d'irritation, voire un syndrome de compression médiastinale. L'état général, longtemps conservé, ne s'altère gravement que dans les formes évoluées. Dans notre observation, les signes d'appel se sont résumés à une tuméfaction sus-claviculaire gauche avec troubles de la voix, et il est apparu, au cours de l'hospitalisation, un syndrome de Claude BERNARD-HORNER avec paralysie récurrentielle gauche.

Parfois il est possible d'observer un envahissement sternal, voire même cutané.

Ces tumeurs ne s'accompagnent dans la majorité des cas d'aucun des signes fondamentaux de la lymphogranulomatose maligne, ce qui est confirmé dans notre observation, on ne retrouve ni adénopathies périphériques spécifiques, ni splénomégalie, ni prurit. Dans aucun cas, il n'y aurait d'association morbide classique : myasthénie, syndromes humoraux, anomalies sanguines particulières, comme l'érythroblastopénie, ou syndromes endocriniens. SIGUIER et coll. insistent sur la bénignité habituelle des thymomes générateurs de tels désordres.

c) Aspects biologiques

Les critères biologiques classiques de la lymphogranulomatose maligne dont il faut bien reconnaître l'absence de valeur formelle, ne sont qu'exceptionnellement notés dans les observations de tumeurs thymiques granulomateuses.

Elles touchent relativement peu des fonctions immunitaires : le plus souvent, on note la conservation de l'allergie tuberculinique, ce qui est le cas de notre jeune malade. On retrouve rarement, dans les différentes observations de leucocytose avec polynucléose, monocytose, lymphopénie, voire éosinophilie, ou surtout de syndrome inflammatoire net avec accélération de la V.S., augmentation du taux de fibrinogène et des α-2 globulines. Dans notre observation, on a noté une éosinophilie importante à 18 %, mais par ailleurs les tests inflammatoires étaient subnormaux.

d) Aspects radiologiques

Les examens radiologiques permettent d'analyser l'opacité médiastinale et de la localiser. Les renseignements que nous pouvons tirer de ces examens sont de 2 ordres :

- d'ordre topographique :

Il s'agit le plus souvent de tumeurs du médiastin antérieur et supérieur, comme dans notre observation, ou moyen. L'image est rarement symétrique, et déborde toujours d'un côté, le plus souvent à gauche.

- d'ordre morphologique :

Ce sont des opacités denses homogènes, bien circonscrites, avec des contours nets, quelquefois polycycliques : elles semblent prolonger la silhouette du coeur et des gros vaisseaux. Certains prolongements, même intra-pulmonaires pourraient faire évoquer une tumeur parenchymateuse, pulmonaire. Chez notre malade, il s'agissait d'une opacité homogène du médiastin gauche, antéro-supérieure, avec débord vers le sommet gauche et déviation tra-

chéale. La médiasténographie gazeuse joue un rôle important dans l'interprétation de telles opacités, comme y insistent BARIETY et COURY, mais n'exclut pas totalement les difficultés et les aléas du diagnostic radiologique de tumeur thymique. L'angiocardiographie peut aussi apporter des éléments importants. Mais, en réalité, aucun critère ne permet d'évoquer, en présence d'une opacité anormale de la loge thymique, la tumeur d'un thymus à structure lymphogranulomateuse.

e) Les aspects anatomo-pathologiques

- aspects macroscopiques

Il est indispensable de préciser le siège exact de la tumeur, l'extension du processus malin et la participation ganglionnaire éventuelle. Pour certains auteurs, comme WITZ et DELAGE, les caractères morphologiques des tumeurs thymiques granulomateuses ne peuvent pas être différenciés de la maladie de Hodgkin, et pour eux à la coupe l'aspect serait comparable dans l'un et l'autre cas. Pour GADRAT et DELAUDE, ces tumeurs offrent l'aspect, en général au début, de masse unique ou polylobée, parfois encapsulée, bien limitée, ce qui est retrouvé dans notre observation ; à la coupe, le tissu tumoral est ferme, blanc jaunâtre ou grisâtre, d'aspect homogène ; la présence de zones nécrotiques d'allure pseudo-kystique, bien que signalée par NEGRE, EFFLER et Mac CORMACK. Parfois on retrouve des masses ganglionnaires importantes, mais qui sont rarement métastasées.

- aspects histologiques

C'est essentiellement leur structure histologique qui a fait classer, par bien des auteurs, ces tumeurs dans un cadre à part.

Le rapport historique suffit à montrer combien sont diverses les terminologies employées par les auteurs pour désigner ces aspects histologiques particuliers de certaines tumeurs thymiques : "carcinome de type granulomateux ou pseudo-granulomateux", "tumeurs mixtes", "tumeurs à cellules multinucléées", "épithélioma pseudo-granulomateux", "tumeurs hassaliennes", "thymomes hodgkiniens". Ceci souligne bien les difficultés d'interprétation de leurs aspects histologiques.

LOEWENHAUPT et BROWN en 1951, à propos de 9 observations, ont fait une description histologique détaillée de ce type particulier de tumeurs thymiques, qu'ils désignaient sous le nom de "carcinome de type granulomateux". L'aspect histologique, retrouvé dans différentes publications, consiste en une prolifération qui intéresse essentiellement les cellules épithéliales, mêlées à des thymocytes irrégulièrement disséminés. Il existe un grand nombre de cellules réticulaires à large cytoplasme, à noyau volumineux, ovalaire, irrégulier, parfois polylobé. On trouve de plus des plasmocytes, parfois des éosinophiles, et surtout des formations plasmodiales, multinuclées, avec de volumineux nucléoles, rappelant la morphologie des cellules de Sternberg-Reed. La fibrose est le plus souvent peu importante, tardive, disposée en anneaux (LOEWENHAUPT et BROWN); toutefois, OBERLING signale que d'épaisses cloisons conjonctives peuvent parfois lobuler ces tumeurs. THOMSON et THACKERAY ont noté l'existence de plages de hyalinisation.

Ainsi, le pléomorphisme cellulaire, joint à la sclérose, peut donner un aspect très semblable à la lymphogranulomatose

maligne. Les microphotographies du travail d'EISENBERG et SAHYOUM illustrent bien ces analogies saisissantes avec la maladie de Hodgkin. Toutefois, nombre d'auteurs ont trouvé des nuances qui différenciaient ces thymomes granulomateux de la lymphogranulomatose maligne.

Pour LOEWENHAUPT et BROWN, ces cellules multinuclées sont différentes des cellules de Sternberg-Reed : elles sont 2 à 4 fois plus larges, et leurs noyaux sont comme ceux des cellules épithéliales. Il les considèrent comme des plasmodes résultant de la coalescence de plusieurs cellules du réticulum épithélial ; elles esquissent parfois des dispositifs tourbillonnants et parviennent à former des corpuscules de Hassal, le plus souvent atypiques, abortifs, dystrophiques, mais parfois aussi des corpuscules complets. Pour eux, ces cellules auraient une origine épithéliale. De même ACKERMANN dès 1952 avait montré l'origine différente des cellules de Sternberg et des cellules monstrueuses des thymomes granulomateux. ANDRITSAKIS et SORS ont montré que ces volumineuses cellules se différencient des cellules de Sternberg par la présence de gouttelettes intracytoplasmiques, PAS + et riches en groupements sulfhydriles colorés par la méthode de BARNETT et SELIGMAN. D'autres auteurs, comme ROUJEAU, insistent également sur les caractéristiques histologiques permettant de les différencier des véritables cellules de Sternberg, et accordent une grande valeur à ces caractères histochimiques, pour faire de ces cellules de corpuscules de Hassal dystrophiques. SORS insiste particulièrement sur les aspects de transition que l'on rencontre entre ces éléments

et les corpuscules de Hassal et considère ces volumineuses cellules comme des formations hassaliennes dystrophiques.

D'autres caractères distinctifs ont été relevés ainsi, LOEWENHAUPT estime que la fibrose est modérée et qu'elle n'atteint jamais l'intensité de celle observée dans les ganglions hodgkiniens. Cependant, TACQUET fait remarquer que, dans une de ses 5 observations rapportées, la sclérose était très importante, tandis qu'une fibrose très discrète est parfois constatée dans les lésions hodgkiniennes. LUKES, dans sa classification histologique, fait état d'une forme fibro-nodulaire, retrouvée dans notre observation.

Pour LOEWENHAUPT, le granulome serait plus polymorphe que dans la maladie de Hodgkin. TACQUET souscrit en partie à cette opinion : sur de nombreux champs microscopiques, la population cellulaire apparaissait assez homogène ; toutefois, ce caractère homogène, parfois évident à l'examen d'un seul champ microscopique, peut être infirmé par l'étude de nombreux prélèvements pratiqués en des points différents de la tumeur.

Enfin, un autre argument histologique important est la présence en d'autres endroits de la tumeur d'aspects plus habituels des thymomes dans leur variété lympho-épithéliale. La découverte fréquente de kystes bordés par un épithélium à colonnes cuboïque ou cilié, était considéré comme une évidence supplémentaire de la participation épithéliale thymique dans l'histogénèse.

Il faut souligner les difficultés du diagnostic histologique. Une cause d'erreur est signalée par ROUJEAU-TOTY et

BEAUCHANT : c'est celle des hyperplasies ganglionnaires pseudo-thymiques. CASTLEMAN a insisté à plusieurs reprises, seul d'abord, puis avec IVERSON, sur l'existence de masses ganglionnaires simulant des tumeurs thymiques et dans lesquelles l'histologie peut mettre en évidence des modifications des centres germinatifs évoquant des corpuscules de Hassal. Il en a été rapporté 3 cas à la société anatomique. Ainsi, de tels ganglions, s'ils sont par hasard le siège d'une prolifération hodgkinienne, risquent d'être classés comme "thymomes granulomateux".

Les arguments histochimiques ne sont pas suffisamment démonstratifs. Aussi, beaucoup d'auteurs ont-ils attaché une grande valeur aux caractères évolutifs propres à ces thymomes granulomateux.

f) Evolution - Pronostic - Traitement

Ces tumeurs considérées comme malignes, ont essentiellement une malignité locale ; leur évolution serait plus lente que celle de la maladie de Hodgkin ; l'extension étant surtout loco-régionale. Localisées au début, bien limitées, elles tendent par la suite à devenir infiltratives localement, mordant souvent profondément sur les languettes pulmonaires, adhérant aux gros vaisseaux. L'extension locale de la tumeur débuterait au niveau de son pôle supérieur, atteindrait le sternum et pourrait ulcérer secondairement la peau. L'extension du processus néoplasique vers le sternum est fréquemment signalée : LOEWENHAUPT (17); EFFLER (7) ; SORS (26) ; BOUVIER (5) ; GOUTZ (12) ; TACQUET (2). Elles peuvent parfois envahir les régions adjacentes, comme la

région cervicale, axillaire, sus-claviculaire, principalement par extension directe.

Les métastases extra-thoraciques sont rares, bien que THOMSON ait pu la déceler dans 13 cas sur 15. Les récidives sont d'un type particulier : adénopathies sus-claviculaires autonomes, masses abdominales, localisations spléniques.

Le Pronostic

est généralement considéré comme sévère, voire très mauvais, et l'évolution, d'après LOEWENHAUPT, ne dépasserait pas 5 ans. Toutefois, bien des faits discordants s'élèvent contre cette opinion un peu trop tranchée. SELLORS, THACKERAY et THOMSON font état de 17 cas de thymomes granulomateux. Les survies furent de 7 cas au-dessus de 4 ans, dont deux de 7 ans, une de 9 ans et une de 13 ans. 4 malades moururent de localisation secondaire, principalement dans les poumons, avec une seule extension ganglionnaire dans cette série de 17 malades. La statistique de LATTES (1962), basée sur l'analyse de 107 cas de tumeurs thymiques, dont 7 thymomes granulomateux, retrouve 4 malades en parfait état (sans récidive) 8 ans, 7 ans, 5 ans et 1 an après l'exérèse.

ROUJEAU rapporte 2 cas vivant en bonne santé 8 ans après leur identification.

Pour WITZ-DELAGE, le pronostic est apparemment favorable : 3 à 10 ans de recul.

Au point de vue thérapeutique :

Ces tumeurs, bien limitées au début, souvent encapsulées, seraient aisément accessibles à la chirurgie (COURY-LOEWENHAUPT et BROWN). Toutefois, SELLORS prétend qu'elles peuvent être rarement extirpées en totalité.

La plupart des auteurs considèrent qu'il est prudent de compléter l'acte chirurgical par la radiothérapie dans la phase immédiatement post-opératoire, d'autant qu'elles répondent bien à la radiothérapie. Dans les séries de LATTES, une telle thérapeutique a donné des résultats satisfaisants dans la plupart des exemples.

AU TOTAL

Certains auteurs comme : EISENBERG et SAHYOUN, LOEWENHAUPT et BROWN, OBERLING, SORS, GABE, ROUJEAU, LATTES, GADRAT et DELAUDE, WITZ et DELAGE, TACQUET et coll., affirment que les thymomes granulomateux ont une individualité propre que des critères cliniques, macroscopiques, histologiques et évolutifs doivent permettre de différencier de la lymphogranulomatose maligne.

3°) DISCUSSION NOSOLOGIQUE

Elle se situe au niveau de la véritable signification de ces tumeurs granulomateuses, et de ses rapports avec la maladie de Hodgkin. Comme nous avons pu le constater, à la lumière des différentes publications, les positions des auteurs à ce sujet sont assez polymorphes.

- pour les uns, il paraît logique de classer ces tumeurs parmi des néoformations primitives du thymus, différentes de la maladie de Hodgkin, et ceci en raison de critères histologiques sur lesquels nous avons déjà insistés. ROUJEAU insiste sur le fait qu'il existe des foyers granulomateux de petite taille dans les thymomes épithéliaux (LATTES), que, dans les observations qu'il publie, à côté de plages très étendues de processus "pseudo-Hodgkinien", quelques zones "réticulo-épithéliales" étaient retrouvées, et qu'enfin ANDRITSAKIS et SOMMERS ont pu signaler des aspects granulomateux dans des thymomes dont l'allure histologique était par ailleurs très variable.

Ainsi pour les auteurs partisans de cette théorie, malgré les similitudes histologiques avec la maladie de Hodgkin, une analyse plus poussée des lésions histologiques, certains caractères histochimiques doivent permettre de les différencier de la maladie de Hodgkin.

ACKERMANN, en 1951, a montré que les cellules de Sternberg-Reed, proviennent du système réticulaire contrairement aux éléments monstrueux de thymomes granulomateux qui seraient d'origine épithéliale. Beaucoup d'auteurs, jugeant les critères histologiques insuffisants, ont insisté sur les caractères cliniques et évolutifs : absence d'adénopathies périphériques et d'atteinte splénique, conservation de l'allergie tuberculinique, pas de modifications biologiques inflammatoires, ni de perturbation de l'hémogramme. Par ailleurs, près de 50 % des malades dont l'observation est publiée avec un recul suffisant, sont en vie, sans aucun signe de récidive locale ou à distance 5 ans après

l'exérèse, alors que les cas à évolution défavorable se sont manifestés par une extension loco-régionale (envahissement pulmonaire, médiastinal, plus rarement sus-claviculaire ou hépatique), par propagation directe à la manière des autres tumeurs malignes du thymus et non de la maladie de Hodgkin. Il est enfin à noter que les adénopathies voisines ou satellites des tumeurs thymiques granulomateuses sont exceptionnellement le siège de lésions spécifiques métastatiques, ce qui ne serait pas le cas s'il s'agissait d'une lymphogranulomatose maligne.

ROUJEAU, dans un article récent de 1969, affirme, d'une part que le thymome granulomateux existe, d'autre part qu'il est différent de la maladie de Hodgkin, aussi bien dans sa nature que dans son évolution.

- Pour les autres auteurs par contre, le thymome granulomateux n'existerait pas, il s'agirait d'une véritable maladie de Hodgkin du thymus, avec cette particularité que la maladie débute à l'intérieur même de la glande thymique, lui conférant des particularités anatomiques qui dépendent de l'organe envahi.

Certains auteurs, comme ROUJEAU, MATHEY et coll. insistent également sur la possibilité de véritables maladies de Hodgkin du thymus qui ont alors l'évolution, les caractères banaux aussi bien cliniques qu'anatomiques d'une maladie de Hodgkin siégeant en dehors du thymus. Pour eux, elles devraient être ainsi facilement différenciées des thymomes granulomateux.

On voit combien est complexe ce débat, et la certitude histologique difficile à elle seule pour permettre de trancher.

Dans un article récent de 1969, FECHNER pose à nouveau le problème des thymomes granulomateux, en faisant une analyse portant sur 3 patients atteints de thymome granulomateux. Pour deux d'entre eux l'évolution et les altérations morphologiques suggèrent que ces patients ont une maladie de Hodgkin à sclérose nodulaire, dans lesquelles les cellules de Sternberg diagnostiques sont présentes mais extrêmement éparses. Il pense que la tendance des thymomes granulomateux à envahir des ganglions ou des régions du thorax est grande comparée à la rareté des métastases extra-thoraciques provenant de thymomes plus typiques. Il conclut que pour des fins pronostiques et thérapeutiques, ces trois cas devraient être désignés comme "maladie de Hodgkin du thymus" et non comme "thymomes granulomateux".

Dans une étude récente de 1969, KATZ, et LATTES, font état de 24 cas de "thymomes granulomateux" choisis parmi un groupe originellement plus grand de lésions thymiques. Ces cas ont été choisis à cause de l'envahissement thymique primaire, une cytologie pléomorphique avec cellules géantes de Sternberg plus ou moins typiques suggérait la maladie de Hodgkin, et il y avait une association de structures épithéliales thymiques. Malgré la présence d'un matériel PAS + inclus dans le cytoplasme de ces cellules, ce n'est pas, pour ces auteurs, une évidence suffisante de leur origine épithéliale thymique, et bien que pas toujours très typiques, elles sont cytologiquement acceptables comme cellules de Sternberg, et que retrouvées dans un ganglion lymphatique, elles sont une évidence suffisante pour le diagnostic de maladie de Hodgkin. Sur 17 patients traités, 10 étaient ap-

paremment bien portants 2 à 9 ans après le début de la maladie ; 6 patients développèrent des lésions extra-thoraciques qui étaient plutôt typiques de maladie de Hodgkin. Ces corrélations clinico-pathologiques amènent ainsi KATZ et LATTES à penser que le "thymome granulomateux" ainsi dénommé est une manifestation thymique unique de maladie de Hodgkin envahissant primitivement le thymus. On voit le cheminement dans la pensée de LATTES, par rapport à son article de 1962, où il considérait que le "thymome granulomateux" était probablement une tumeur maligne primaire dunthymus, prenant le masque d'une maladie de Hodgkin, mais s'en différenciant cliniquement, histologiquement et sur le plan évolutif.

RENAULT et GALY, dans des publications récentes de 1969, donnent le nom de "thymomes hodgkiniens" à ces aspects granulomateux. Pour eux ce sont des tumeurs véritables qui représentent l'un des modes de début de la maladie de Hodgkin. Pour ces auteurs, le problème actuellement déborde largement le problème des tumeurs thymiques propres et mérite d'être étudié dans le cadre plus général les localisations médiastinales apparemment autonomes et primitives de la maladie de Hodgkin (CROIZAT, GALY, et PAPILLON dans la thèse de CONTAMIN, et RENAULT dans la thèse de MARY). CROIZAT avait noté un meilleur pronostic des formes médiastinales antéro-supérieures qu'inférieures. Ainsi, le point de départ intra-médiastinal du processus hodgkinien peut être :

- soit polyganglionnaire et péritrachéobronchique comme il est classique de l'envisager ;

- ou beaucoup plus précis, se situant très électivement dans le médiastin antérieur. Dans ce cadre deux localisations initiales peuvent être isolées :

- les ganglions de la chaîne mammaire interne
- le thymus.

Il est certain que le développement tumoral hodgkinien déborde le plus souvent très rapidement des structures initiales et aboutit à la formation de tumeurs du médiastin antérieur dont l'appartenance à telle ou telle structure lymphoïde ne peut plus être envisagée de manière précise. Il est important de remarquer que ces tumeurs une fois constituées, n'ont pas l'aspect de polyadénopathies ; le chirurgien explorant le thorax, les considère comme des tumeurs et non pas comme des ganglions tuméfiés. Dès lors qu'une tumeur hodgkinienne rétro-sternale est très invasive, elle comble entièrement la loge thymique, et la recherche des reliquats de cette glande s'avère souvent vaine ; cette recherche est par contre souvent positive dans les tumeurs encapsulées. Certaines tumeurs hodgkiniennes n'intéressent le thymus que par phénomène de rencontre : elles l'absorbent le détruisent ou le refoulent, d'autres au contraire, paraissent être des tuméfactions énormes de la glande thymique même, on peut alors retrouver les éléments du cortex thymique en divers points de la bordure tumorale. On peut ainsi parler de thymomes Hodgkiniens. Certaines observations de la thèse de MARY 1968 illustrent bien cette conception de RENAULT. Dans certains cas, tout au moins, les tumeurs hodgkiniennes rétro-sternales, peuvent naître d'une localisation hodgkinienne initiale intra-

thymique, et ceci permet sans doute d'expliquer la topographie si remarquablement élective de ces tumeurs dans la loge thymique. Les aspects histologiques présentés par ces tumeurs hodgkiniennes sont variés. D'après la classification de LUKES, on peut en distinguer 6 formes histologiques :

- La forme lymphocytaire et histiocytaire nodulaire
- La forme lymphocytaire et histiocytaire diffuse
- La forme scléro ou fibro-nodulaire
- La forme fibrosante diffuse
- La forme réticulaire.

Cette nouvelle classification a été étudiée sur 377 cas de maladies de Hodgkin observés chez des militaires américains entre 1942 et 1945. L'idée originale de LUKES a été d'établir les corrélations entre le pronostic et les formes histologiques.

Il est à noter que cet aspect fibro- ou scléro-nodulaire décrit par LUKES est à prédominance très élective dans les granulomatoses hodgkiniennes de localisation médiastinale, ce qui se confirme dans notre observation. Pour RENAULT et GALY, les caractères d'ensemble du développement et de l'évolution tumorale des thymomes hodgkiniens sont les suivants :

- Patients jeunes ; prédominance féminine,
- tumeurs particulièrement invasives, mordant profondément sur les languettes pulmonaires ; lobectomie associée souvent nécessaire ;
- ablation souvent difficile, même dans les tumeurs clivables ;

- récidives de type très particulier : adénopathies sus-claviculaires autonomes, masses abdominales; foyers intra-mammaires ; localisations spléniques (2 splénectomies itératives dans les suites).

Les biopsies faites sur ces ganglions, ou l'étude de la rate, ont montré des figures hodgkiniennes caractéristiques. Cependant, l'évolution favorable est, pour le cadre de la maladie de Hodgkin de relativement bon pronostic : 15 sujets sur 18 étaient vivants à 5 ans.

Contrairement à une opinion répandue, cette proportion de survie est générale pour les formes médiastinales de la maladie de Hodgkin ; c'est celle qui fut admise lors des différents symposiums récents de NEW-YORK, de PARIS et de RYE (1965) ; PAPILLON, CROIZAT, REVOL et CHASSARD, analysant les survies obtenues dans les tumeurs hodgkiniennes aux stades 1 et 2, par la radiothérapie, font état de 86 % de survie après 5 ans.

Pour RENAULT et GALY, cette forme particulière de thymome qu'ils considèrent comme "thymome d'emprunt hodgkinien" peut être considérée comme une maladie de Hodgkin à début et développement intra-thymique et doit être traitée de la même façon qu'une maladie de Hodgkin. Notre observation illustre bien la pensée de cet auteur.

THOMSON, en se basant sur les analogies histologiques entre la maladie de Hodgkin et les lésions thymiques granulomateuses a été amené à émettre une opinion très tranchée, et ceci nous conduit à examiner :

LES RELATIONS ENTRE LA MALADIE DE HODGKIN ET LE THYMUS

-:-

En effet, THOMSON en se basant sur des arguments tirés de l'étude des lésions thymiques dans la maladie de Hodgkin, va jusqu'à affirmer que la maladie de Hodgkin est une tumeur et que la glande thymique peut être l'endroit d'origine de cette maladie. Dans un article de 1955, cet auteur rapporte l'étude de 275 cas de lymphogranulomatose maligne. Il en isole 3 groupes de malades :

Groupe 1 : patients présentant une localisation thymique primitive ou précoce à moins d'une année du diagnostic (112 cas)

Groupe 2 : ceux présentant un envahissement médiastinal évident à n'importe quel stade de la maladie et ne montrant pas nécessairement une sse définie dans la région thymique (120 cas).

Groupe 3 : Aucune évidence d'envahissement médiastinal, mais la majorité avait eu une investigation incomplète (43 cas).

Dans chaque cas, les apparences histologiques sont compatibles avec ceux décrits classiquement pour la maladie de Hodgkin. Ainsi 41 % des malades de THOMSON ont une localisation

thymique précoce, et un point intéressant à signaler est que le groupe 1 a un âge moyen plus bas que les groupes 2 et 3, une prédominance de femmes et un pronostic moyen meilleur, avec une survie moyenne de 4 ans et 2 mois, contre environ 3 ans dans les 2 autres groupes.

Du point de vue de l'extension, les régions les plus envahies par la maladie dans le groupe 1 sont les organes du thorax. Cependant 88 % montrèrent une invasion des ganglions cervicaux et 50 % des ganglions axillaires. Les autres sites communément envahis sont les ganglions lymphatiques abdominaux supérieurs (43 %), la rate (32 %) et le foie (18 %). Il y avait un envahissement osseux évident des vertèbres dans 11 % des cas.

Dans le groupe 2, la maladie est plus étendue et bien que la région thoracique soit inévitablement envahie, les régions axillaires, rétro-péritonéales splénique et hépatique montrent une incidence plus haute d'envahissement que les cas du groupe 1.

Aucun des 43 cas du groupe 3 ne révèle quelque évidence de maladie médiastinale.

De plus, THOMSON note 3 aspects microscopiques reconnaissables dans la maladie de Hodgkin, et chacun d'eux est associé à une tumeur de la région thymique ou du médiastin chez 232 patients de la présente série. Selon son point de vue, l'embryologie du développement de la glande thymique donne le guide à l'histogénèse de la maladie de Hodgkin. Tous les caractères cellulaires de la lymphogranulomatose maligne sont normalement

présents dans le développement thymique. Là où aucun envahissement médiastinal ne peut être démontré, l'auteur discute quelques-unes des raisons possibles : l'absence de radiographie thoracique, une tumeur provenant d'un thymus ectopique dans la région cervicale, ou une sclérose de la tumeur primaire due à la fibrose. L'étendue de ces tumeurs thymiques mixtes peut être expliquée par une étude du drainage lymphatique normal du thymus, par où les voies lymphatiques s'étendent à la région cervicale, au thorax, au hile et aux ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux.

Ainsi, THOMSON tire argument de toutes ces constatations pour émettre l'hypothèse que la maladie a son origine dans le thymus. Les disséminations étant alors des métastases à partir de ce foyer d'origine. Cet auteur assimile, par analogie, les formes granulomateuses des tumeurs thymiques à la maladie de Hodgkin à début thymique et publie avec THACKERAY en 1957 15 cas de thymomes granulomateux dont 13 évoluèrent vers la généralisation de lésions hodgkiniennes. D'autres auteurs, ont fait des constatations analogues à celles de THOMSON, sans leur accorder cependant la même valeur pathogénique : HOFFBRAND sur 35 maladies de Hodgkin note 54 % d'atteintes du thymus qui, dans 33 % des cas précédaient les localisations ganglionnaires, mais pour cet auteur, l'atteinte du thymus, malgré sa fréquence, n'a pas de signification étiologique particulière. MARSHALL et WOOD, sur 86 cas de maladie de Hodgkin étudiés à l'autopsie, ont trouvé que seulement 25 % avaient une invasion du thymus, et ont considéré cette évidence contre la parenté spéciale entre les deux.

Ainsi, l'opinion trop tranchée de THOMSON n'a pas rencontré d'adeptes.

A l'issue de la théorie de THOMSON, on pourrait poser le problème suivant : faut-il pratiquer une thymectomie chez les sujets atteints de maladie de Hodgkin ? L'exérèse systématique du thymus, même apparemment non envahi, n'est pas de tentative courante. PATEY a décrit 5 cas en 1963, dont deux seulement possédaient des signes de localisation histologique ; 6 ans après les cinq patients étaient encore vivants, mais deux d'entre eux présentaient une maladie évolutive, et un troisième une leucémie.

Les troubles immunitaires rencontrés au cours de la maladie de Hodgkin, ont amené un certain nombre d'auteurs à poser le problème des relations entre la maladie de Hodgkin et le thymus et de la possibilité dans la genèse de cette maladie d'un dysfonctionnement thymique. C'est une question à l'ordre du jour. Le rôle du thymus est double : ensemencer de ses thymocytes le tissu lymphoïde périphérique, c'est-à-dire les ganglions, et stimuler par des facteurs humoraux la maturation et la différenciation des lymphocytes périphériques.

L'étude immunologique des sujets atteints de la maladie de Hodgkin indique des perturbations profondes du système lymphocytaire thymo-dépendant, avec conservation de l'immunité humorale et atteinte de l'immunité cellulaire. Au maximum de leur intensité, ces perturbations réalisent chez le hodgkinien un tableau tant clinique que biologique, identique à celui de la souris thymectomisée à la naissance, ou, chez l'animal adul-

te, de la maladie secondaire par réaction du greffon contre l'hôte.

Même au cours de la période précoce de la maladie, certains auteurs ont observé un défaut des réponses à des antigènes divers (tuberculine, virus des oreillons, candida albicans, trichophyton gypséum, toxine diphtérique, streptokinase, streptodornase, dinitrochlorobenzène). La réponse à des homogreffes de peau ou de moelle osseuse est affectée de façon similaire. D'autre part, chez les mêmes sujets, la formation d'anticorps vis-à-vis d'un grand nombre d'antigènes peut rester normale. Des ressemblances entre lymphomes malins et réactions du greffon contre l'hôte étaient notées par KAPLAN et SMITHERS, tandis que GREEN et coll. se demandaient si la maladie de Hodgkin n'était pas une chimère lymphoïde foeto-maternelle. AISENBERG prétend que les deux réponses de type retardé et de formation d'anticorps sont absentes dans les réactions du greffon contre l'hôte. En 1966, SVET-MOLDAVSKY et coll. ont rapporté, dans un article, que la souris ayant subi la thymectomie néonatale est capable de fabriquer des anticorps, même après immunisation primaire avec les érythrocytes de mouton, mais dans un délai plus long que celui observé chez la souris normale. Ce comportement immunologique et la variabilité de la structure morphologique des divers ganglions lymphatiques chez le même animal ressemble de façon frappante à ce que l'on voit au cours de la maladie de Hodgkin. Aussi, la constatation de ces faits, amène SVET-MOLDAVSKY à suggérer que la pathogénésie de la maladie de Hodgkin consiste essentiellement en un syndrome hypothymique-

hypolymphocytaire, caractérisé par la déplétion de lymphocytes des organes lymphoïdes, lumphopénie dans le sang périphérique, prolifération accrue des cellules réticulaires et des plasmocytes immatures et une perte des réponses immunologiques de type retardé avec la conservation de la production d'anticorps. Cet "hypothymisme" ne suppose nullement que le thymus soit intéressé par la prolifération lymphogranulomateuse. SVET-MOLDAVSKY, à la suite de la constatation de ces faits, va jusqu'à proposer une tentative de transplantation de tissu thymique à des fins thérapeutiques chez les patients atteints de maladie de Hodgkin.

Si cette théorie est séduisante, elle n'est pas à l'abri de certaines critiques. Comme l'a montré AISENBERG, les altérations de l'immunité cellulaire augmentent progressivement au cours de l'évolution de la maladie de Hodgkin et, à une phase tardive, des troubles de l'immunité humorale peuvent même apparaître. En se basant sur des études personnelles d'une série de Hodgkiniens explorée par une batterie de tests (réactions cutanées d'hypersensibilité retardée, stimulation in vitro de lymphocytes par la phytohémagglutinine, transfert de lymphocytes), les ont conduits à partager l'opinion de BROWN et coll. qui pensent que les troubles immunitaires chez le Hodgkinien sont fonction de l'extension de la maladie. Ces notions sont confirmées par les études récentes de BERNADOU et ZITTOUN portant sur 54 malades atteints lymphogranulomatose maligne à différents stades de leur maladie et chez qui ont été pratiquées des épreuves d'hypersensibilité retardée. Les troubles immuni-

taires, souvent absents aux premiers stades localisés de la maladie, c'est le cas de notre jeune malade chez qui l'allergie tuberculinique était conservée, s'accentuent au fur et à mesure de l'extension des lésions jusqu'à un déficit total, pouvant réaliser un véritable syndrome de rabougrissement et à l'origine des complications infectieuses de la maladie de Hodgkin avancée. Il est donc difficile d'assimiler complètement la maladie de Hodgkin à un hypothymisme, l'atteinte fonctionnelle des lymphocytes-thymodépendants ne se rencontrent que chez 20 % environ des malades au stade initial. Ceci, d'ailleurs, va contre l'origine thymique de la maladie de Hodgkin, et permet même de rejeter, comme peu de valeur, l'argument que certains auteurs veulent tirer de la positivité d'une cuti-réaction tuberculinique au cours d'un thymome granulomateux.

Dans le but de préciser l'état fonctionnel des lymphocytes participant à la maladie, nous avons été conduits, grâce à l'aide de A. POMPIDOU, à l'étude du phénomène de réfringence au niveau de ce thymome hodgkinien. Nous avons pu ainsi constater l'existence d'un fort pourcentage de lymphocytes réfringents dans la zone du strom péri-tumoral. Ce fait a particulièrement attiré notre attention, étant donné l'absence complète de cellules à noyaux réfringents au niveau des thymus normaux, et, dans le cas particulier de notre malade, au niveau de la zone thymique saine. Si le support physico-chimique du phénomène de réfringence après fixation par le liquide de Zenker acétifié est actuellement connu (POMPIDOU et SCHRAMM), la signification fonctionnelle de la réfringence reste encore imprécise et doit

faire l'objet de travaux ultérieurs. Il faut néanmoins souligner que les zones de tissu lymphatique considérées comme "thymo-dépendantes" sont beaucoup plus riches que toutes autres en ce type de cellules. Etant donné le développement considérable de ces zones thymo-dépendantes au cours des réactions d'hypersensibilité retardée, il semble que nous pouvons être autorisés à rapprocher l'existence d'une infiltration du stroma péri-tumoral par les lymphocytes réfringents de la positivité des réactions tuberculiniques observées chez notre malade.

Dans une étude récente portant sur 377 cas observés dans l'armée américaine pendant la seconde guerre mondiale avec 15 et 18 ans de recul, LUKES cherche à montrer les liens existant entre le stade clinique et la variété histologique de la maladie de Hodgkin et à attirer l'attention sur l'importance de la réaction lymphocytaire. Il pose le problème de la relation entre la variété histologique et le génie évolutif de l'affection.

Les corrélations pouvant exister entre les formes histologiques, réparties en 6 formes différentes, et les stades cliniques de la maladie de Hodgkin, mises en évidence dans ce travail, attirent l'attention sur le rôle joué par le lymphocyte et sur les rapports existant entre l'aspect histologique et la défaillance immunitaire récemment étudiée par plusieurs auteurs dont BERNADOU et ZITTOUN, comme nous venons de le voir. La grande variété des formes histologiques seraient dues à des différences dans la réponse de l'hôte. Si la maladie de Hodgkin est vraiment un cancer, comme beaucoup l'affirment, il siègerait essentielle-

ment dans les cellules de Sternberg, tandis que la prolifération cellulaire et la réaction conjonctive associée, représenteraient différents degrés de la réponse de l'hôte à la tumeur.

L'existence de nombreux lymphocytes dans les formes lympho-histiocytaires semble indiquer, pour cet auteur, que la réponse de l'hôte est de bonne qualité, puisque les cellules de Sternberg sont rares, la maladie souvent localisée (stade I) et la survie médiane atteignant 16 ans.

La diminution des lymphocytes associée à une fibrose diffuse et à une prolifération de cellules de Sternberg, peut témoigner d'une réponse immunitaire insuffisante et se voit surtout dans les stades III avec signes généraux d'évolution rapide.

La déplétion lymphocytaire rencontrée dans les formes évolutives semble aussi être en relation avec une déficience immunologique, un retard du rejet des homogreffes, et une diminution des lymphocytes dans l'inflammation provoquée, telle qu'on l'étudie par la technique de la fenêtre cutanée de REBUCK. Elle se rapproche de l'aplasie lymphoïde de la maladie homologue, ainsi que l'ont suggéré KAPLAN et SMITHERS.

Inversement, LUKES pense que la richesse en lymphocytes des formes lympho-histiocytaires, et peut-être aussi des formes scléro-nodulaires, peut expliquer l'absence d'anomalies immunologiques rencontrées dans certains cas.

Cependant, la preuve formelle des liens entre la variété histologique et les réactions immunologiques n'a pas été encore apportée.

LUKES conclut de cette étude que les liens existants entre la forme histologique, le stade clinique, et vraisemblablement les tests immunologiques, peuvent faire penser que l'évolution de la maladie de Hodgkin dépend des réactions de l'hôte.

Exactes ou non, toutes ces hypothèses, dont celle d'un hypofonctionnement thymique, ont du moins l'intérêt de constituer une base de travail fructueuse.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Cette étude permet de montrer les divergences d'opinion qui ont opposé nombre d'auteurs au sujet des thymomes d'aspect granulomateux et de leur relation avec la maladie de Hodgkin. Pour les uns, il s'agit d'une forme histologique très particulière de néoformation thymique qui doit pouvoir se différencier cliniquement, histologiquement et par son évolution de la maladie de Hodgkin. Pour les autres au contraire, il s'agit d'une maladie de Hodgkin véritable, à début intra-thymique, à laquelle cette localisation thymique confère quelques caractères particuliers. Notre observation correspond à ces cas de "thymomes hodgkiniens" dont parle RENAULT, qui sont en réalité des maladies de Hodgkin à début intra-thymique. Il s'agit d'une forme scléro-nodulaire, dont LUKES fait état dans sa classification histologique, et qui se rencontre avec une fréquence plus élevée dans les granulomatoses hodgkiniennes de localisation médiastinale. A l'intervention, cette tumeur s'est révélée bien limitée, encapsulée, non envahissante, son exérèse a pu être totale. Elle survient chez un adolescent de 15 ans. Cette discussion, qui dure depuis plus de vingt ans, n'a pas seulement un intérêt théorique, mais débouche sur une attitude pratique, thérapeutique, fondamentale pour le pronostic de tels malades.

A l'appui de cette observation, nous prenons nettement position dans le sens que ces formes granulomateuses de thymomes, décrits dans la littérature, sont en réalité des maladies de Hodgkin débutant dans la glande thymique. La majorité des auteurs partagent actuellement cette opinion. Aussi le traitement doit être bien codifié, il faut traiter ces thymomes hodgkiniens comme une maladie de Hodgkin. Ces formes relèvent de l'exérèse, suivie d'une cobaltothérapie conduite selon les règles rigoureuses actuellement préconisées dans la maladie de Hodgkin (KAPLAN). Si la maladie est strictement localisée à la loge thymique, le pronostic est bon, et l'on doit obtenir une majorité de survies appréciables, voire de guérisons. La survie à 5 ans dépasse nettement 60 %. Sur 18 malades suivis depuis plus de 5 ans, RENAULT compte 15 survies. C'est donc une forme pour laquelle, après un traitement correct, on peut espérer une évolution moins sombre que dans beaucoup d'autres cas de cette maladie.

Pour notre jeune malade, nous n'avons pas encore de recul suffisant pour parler de guérison, mais il est à noter que 11 mois après l'intervention, son état général est satisfaisant et qu'il ne présente aucune récidive.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : G. DUHAMEL

Vu :
Le Doyen :

Signé : J. LOYGUE

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - AISENBERG - Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease.
Cancer res. 1966 - 26 - 1152.

2 - BERNADOU, R. ZITTOUN - Epreuves d'hypersensibilité retardée au cours de la maladie de Hodgkin.
Annales Méd. Int. 1970 - 121 - 301.

3 - BERNATZ P.E., HARRISSON E.G., and CLAGETT Th.
Thymoma a clinicopathological study.
J. Thor. Surg. 42 - 4 - 424 - 1961

4 - BROWN R.S., HAYNES H.A., FOLEY H.T. and GODWIN H.A.
Hodgkin's disease. Immunological, clinical and histologic features of 50 untreated patients.
Ann. Int. Med. 1967 - 67 - 291.

5 - CASTLEMAN B. - Tumors of the thymus gland.
Armed Forces Inst. Path. Sector 5, fasc.19 - 1955.

6 - CASTLEMAN B., IVERSON L. and MENENDEZ V.P.
Localised mediastinal lymphnode hyperplasia ressembling thymoma.
Cancer 1956 - 2 - 882-830.

7 - CHINAGLIA A. - Thymus tumor with pseudo-hodgkin structure.
Arch. Chir. Thor. Cardiov. 1969 - 26 - 85 - 102.

8 - CONTAMIN A. - Les formes à début purement médiastinal de la maladie de Hodgkin.
Thèse Lyon 1962.

9 - COURY Ch. - Les tumeurs du thymus.
Presse Méd. 69 - 33-34 - 1521 - 1551 - 1961.

10 - COURY Ch. et PAILLAS J. - Les thymomes malins.
Le Poumon et le Coeur, n°5 - 461 - 1962.

11 - CROIZAT P., GALY P., PAPILLON J., REVOL L., CHASSART J.L., CONTAMIN A. et BRETAGNOLLE G.
Les formes médiastinales de début de la maladie de Hodgkin. Journ. de Radiol. 43 - 1 - 1962.

12 - CROIZAT P., PONTHUS P., PAPILLON J., REVOL L., DARGENT M., PINET F., KUENTZ M., LENOBLE E.
Le pronostic de la maladie de Hodgkin.
Presse Méd. 66, 1135 - 1958.

13 - CROSBY E.N. - Malignant tumors of the thymic gland.
Américc. J. Cancer 16 - 461 - 1932.

14 - CONGRES FRANCAIS DE MEDECINE 1969 - Le thymus et sa pathologie.

15 - EFFLER D.B. and Mac CORMAK L.J. - Thymic neoplasms.
J. Thor. Surg. 31 - 60-82 - 1956.

16 - EISENBERG S.J. and SAHYOUN P.F. - Mixed tumors of the thymus. Criteria for their differenciation and their radiotherapeutic reponse.
Arch. Path. 49 - 404-417, 1954.

17 - EWING J. - Thymus and its tumors report of 3 cases of thymoma. Surg. Gyn. Obst. 22 - 461-472 - 1916.

18 - FISHER E.R., COBURN D. and EFFLER D.B.
Thymic neoplasmas.
J. Thor. Surg. 24 - 58 - 1952.

19 - FISHER E.R. and HAZARD J.B. - Differenciation of megacaryocyte and Reed-Sternberg cell with reference to P.A.S. reaction.
Lab. Invest. 3 - 261- 269 - 1954.

20 - FRIEDMAN N.B. - Tumors of the thymus.
J. Thor. Cardiov. Surg. 53 - 163 - 1967.

21 - FECHNER R. - Hodgkin's disease of the thymus.
Cancer 1969 - 23 - 16.

22 - GADRAT J., DELAUDE A., TALLEC Y.L. et MOREAU G.
Tumeurs du thymus à structure pseudo-hodgkinienne.
Presse méd. 71 - 1363 - 1963.

23 - GADJOS A. - Maladie de Hodgkin et thymus.
Presse méd. 37 - 1925 - 1966.

24 - GALY P., TOURAINE R. et BRUNE J. - Les tumeurs du thymus. Les tumeurs du médiastin.
Cahiers médic. Lyonnais, Bosc. impr. 58-59, 77-92 - 1963.

25 - GALY P., TOURAINE R. et TERMET H. - Considérations sur le diagnostic et la classification anatomo-clinique des tumeurs du thymus.
Journ. Fr. Méd. Chir. Thor. 12 - 388 - 1958.

26 - GALY P. et LOIRE R. - Les tumeurs du thymus ; à propos d'une statistique de 103 cas.
Sem. Hôp. Paris 44 - 1193 - 1968.

27 - GOUTZ P. - Thymome et maladie de Hodgkin. A propos de 2 observations inédites.
Bordeaux Chir. 1 - 18-20 - 1959.

28 - HOFFBRAND B.I. - Hodgkin's disease, auto-immunity and the thymus. British Med.J. 1 - 1592 - 1965.

29 - IVERSON L. - Thymoma. A review and classification.
Amer. J. Path. 32 - 4 - 1956.

30 - KATZ and LATTES R. - Granulomatous thymoma or Hodgkin's disease of thymus.
Cancer 1969 - 23 - 1.

31 - LATTES R. - Thymoma and other tumors of the thymus, an analysis of 107 cas.
Cancer 1962 - 15 - 1224.

32 - LATTES R. and JONAS S. - Pathological and clinical features on 80 cases of thymoma.
Bull. N.Y. Acad. Med. 33 - 145-147 - 1957.

33 - LAUMONIER et RENAULT P. - Lymphogranulomatose maligne thoracique isolée simulant une tumeur bénigne du médiastin antérieur.
Bull. Soc. Anat. Paris 42 - 1950.

34 - LEBRIGAND H., MERLIER M., WAPLERj, RONCHAINZAMIR A., ROJASMIRANDA A. et VERLEY J.
Sur le pronostic des tumeurs du thymus et sur leur caractère paradoxal.
Acad. Chir. séance 3 mai 1967 - Mémoires 93, p.644-661 - 1967.

35 - LEGG H.A. and BRADY W.S. - Pathology and clinical behaviour of thymomas. A survery of 51 cases.
Cancer 1965 - 18 - 1131.

36 - LOEWENHAUPT E. - Tumors of the thymus in relation to the thymic epithelial anlage.
Cancer 1948 - 1 - 547.

37 - LOEWENHAUPT E. and BROWN R. - Carcinoma of the thymus of the granulomatous type.
Cancer 1951 - 4 - 1193.

38 - LUKES R.V., BUTLER J. et HICKS E.B. - Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après la variété histologique et le stade clinique. Rôle des réactions de l'hôte.
Nouvelle Revue Fr. d'hémato. 6 - 1 - 1966.

39 - MARGOLIS H.M. - Tumors of the thymus. Pathological classification and report of cases.
Amér. J.Cancer, supp. 15 - 2106 - 1931.

40 - MARSHALL A.H.E. and WOOD C. - The involvement of the thymus in Hodgkin's disease.
J. Path. Bact. 73 - 163 - 1957.

41 - MARY M. - Les tumeurs hodgkiniennes rétrosternales.
Thèse Paris 1968.

42 - MATHEY J., RENAULT P., SAINT-FLORENT G. De, GALEY J.J. et BINET J.P. - A propos de 61 interventions sur le thymus. Presse méd. 47 - 2191 - 1962.

43 - MATHEY J., GALEY J.J., SAINT-FLORENTIN G. De, RENAULT P. LOGEAIS Y., CADY P. et VANETTI A.
Réflexions sur la chirurgie du thymus et de la loge. A propos de 100 interventions chirurgicales.
Presse Méd. 31 - 1553-1556 - 1963.

44 - OBERLING Ch. - Les tumeurs du thymus.
Cancer 1953 - 40 - 2 - 139.

45 - POMPIDOU A., et SCHRAMM B. - Réfringence de certains lymphocytes de mammifères en lumière oblique : application à l'étude des cellules "thymodépendantes".
C.R. Acad. Sc. Paris t.272 p. 1272-1274 - mars 1971.

46 - POMPIDOU A. et SCHRAMM B. - Identification of thymic dépendent lymphocytes.
The Lancet July 31 - 1971, p.245.

47 - POMPIDOU A. et THIERY G. - Données fournies par l'examen au microscope électronique du phénomène de réfringence de certaines cellules de mammifères observées en lumière photonique.
C.R. Acad. Sc. Paris, 12, février 1973 (à paraître).

48 - PAPILLON J., CROIZAT P., REVOL L., CHASSART J.L., CHASSARD E. et CONTAMIN A.
Le pronostic de la maladie de Hodgkin.
Jour. Radiol. Electrol. 47 - 381 - 1966.

49 - PROSCIA M. - Thymic neoplasm of a lymphogranulomatous character. Arch. Sci. Med. (TORINO) 124 - 300-310 - 1967.

50 - RENAULT P. - Tumeurs du thymus et de la loge thymique. Classification et nosologie.
Presse Méd. 76 - 1551-1552 - 1968.

51 - RENAULT P. - Les thymomes d'emprunt.
Journ. Méd. de Montpellier - 3 - 220- 1968.

52 - ROUJEAU J. - Anatomie pathologique du thymus.
Gazette méd. de France 76 - 1099 - 1969.

53 - ROUJEAU J. - Classification histologique des tumeurs du thymus.
Rev. Tuberc. 2 - 113 - 1967.

54 - ROUJEAU J., TOTY L. et BEAUCHANT G. - Thymome pseudo-hodgkinien. Journ. Fr. Méd. Chir. Thor. 4 - 429 - 1964.

55 - RUDLER J.C. - Thymomes.
Congrès fr. Chir. 59e session, Paris 81 -119 - 1957.

56 - SANTY P., GALY P., TOURAINE R. et CORNUDELL A.
Les tumeurs chirurgicales du thymus.
Sem. Hop. Paris 20 - 1220 - 1954.

57 - SANTY P. et GALY P. - Tumeurs thymiques.
Cong. fr. Chir. 59e session Paris 1957.

58 - SANTY P., GALY P., TOURAINE R. et TERMET H.
Considérations sur les tumeurs du thymus.
Lyon méd. 203 - 1525 - 1960.

59 - SAUVAGE R., MERLIER M. et LAUTIER P. - Aspects chirurgicaux des localisations médiastinales isolées de la maladie de Hodgkin.
Presse méd. 63 - 1802-1805 - 1955.

60 - SAUVAGE R., LEBRIGAND H., MERLIER M. et MOREAU I.
Les tumeurs thymiques. A propos de 12 observations.
Presse méd. 67 - 590 - 1959.

61 - SAUVAGE R., LEBRIGAND H., MERLIER M. et LAUTIER P.
Les problèmes chirurgicaux des localisations médiastinales isolées de la maladie de Hodgkin.
Le Poumon et le Coeur 3 - 249 - 1956.

62 - SORS CH. - Les tumeurs du thymus.
Le Poumon et le Coeur 7 - 677-678 - 1958.

63 - SORS Ch. GABE et ROUJEAU J. - Les tumeurs du thymus. Etude histologique et histochimique. Essai de classification anatomo-clinique.
Presse Méd. 14 - 295 - 1958.

64 - SORS Ch. et ROUJEAU J. - Les tumeurs du thymus. Essai de classification anatomo-clinique.
Journ. Fr. Méd. Chir. Thor. 12 - 469 - 1958.

65 - SVET-MOLDAVSKY G.S. - Is Hodgkin's disease a syndrom of hypothymism.
Nature 1966 - 40 - 2 - 139.

66 - SYMMERS D. - Malignant tumors and tumor like growths of the thymic region.
Ann. Surg. 95 - 54-572 - 1932.

67 - SYMPOSIUM DE NEW-YORK (22 nov. 1965) sur "The clinical aspects of Hodgkin's disease".
Cancer 1966 - 19 - 297 - 394.

68 - SYMPOSIUM DE PARIS (15 nov. 1969)
Nouvelle Rev. fr. Hémato. 6 - 1 - 1966.

69 - SYMPOSIUM DE RYE (13-15 sept. 1965)
Cancer res. 1966 - 26 - 1043-1311.

70 - TACQUET A., GOUDEMAND M., DELACROIX R., LEDUC M., DEVULDER B. et DUFFOURG G.
Tumeurs thymiques à structures lymphogranulomateuses.
Presse Méd. 16 - 803 - 1966.

71 - THOMSON A.D. - The thymic origin of Hodgkin's disease.
Brit. Journ. Cancer 1955 - 9 - 37-50.

72 - THOMSON et THACKERAY A.C. - The histology of the tumors of the thymus.
Brit. Journ. Cancer 1957 - 11 - 348.

73 - TERMET H. - Les tumeurs chirurgicales du thymus. A propos de 29 observations.
Thèse Lyon 1957.

74 - ULTMANN J.E. - Clinical features and diagnosis of Hodgkin's disease.
Cancer 1966 - 19 - 297-307.

75 - WITZ J.P., NIECH G., DELAGE J., REYS Ph. et MORAND G.
Les tumeurs pseudo-granulomateuses de la loge thymique. Ann. Chir. 6 - C33/CT33 - 1967.

76 - WITZ J.P., NIECH G., RATIGNIER A., REYS Ph. et MORAND G.
Tumeur pseudo-granulomateuse de la loge thymique ou maladie de Hodgkin.
Journ. Radiol. Electrol. 46 - 12 - 895-897 - 1965.

77 - WOLLSTEIN M. et Mac LEAN S. - Hodgkin's disease primary in the thymus gland. Report of a case in an infant.
Amer. J. Dis. Child. 32 - 889 - 1926.

-:-

S E R M E N T

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !